

Manifestaciones neurológicas y crisis epilépticas secundarias a neurofibromatosis. Reporte de un caso

Nikos Christo Secchi Nicolás,* Daniel Jiménez Fuentes**

RESUMEN

Existen distintos tipos de neurofibromatosis: tipo 1, tipo 2 y tipo 3. Las neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2 son trastornos genéticos tipo 1 autosómicos dominantes; en la tipo 1 el comportamiento se da en 50% y la otra mitad por una mutación *de novo*. La prevalencia de la tipo 1 es de 1:2500-4000 personas, y de la neurofibromatosis tipo 2 de 1:80000. La NF1 se caracteriza por manchas café con leche, neurofibromas periféricos, nódulos de Lisch, efélides axilares e inguinales y artrosis. La NF2 se acompaña de manifestaciones en el sistema nervioso central y alto índice de génesis tumoral. La NF3 se conoce también como forma mixta. Entre las complicaciones de la neurofibromatosis están las relacionadas con tumores y las que no tienen relación con los mismos. Se reporta el caso de una paciente de 17 años de edad que ingresó al Hospital General de Minatitlán debido a crisis epilépticas secundarias a múltiples neurofibromas intracraneales. Con base en los hallazgos clínicos, los criterios publicados por la NIH en 1988 y las lesiones reveladas por la TAC se concluye que se trata de un caso de neurofibromatosis tipo 3 o mixta.

Palabras clave: manifestaciones neurológicas, crisis epilépticas, neurofibromatosis.

ABSTRACT

Exist different types of neurofibromatosis: type 1 (NF1), type 2 (NF2) and type 3 (NF3). NF1 and NF2 are inherited genetic disorder of dominant autosomal way, in the NF1 such behavior it's on a 50% and the other half for a mutation *de novo*. The prevalence of the NF1 is 1:2500-4000 people, and characteristic of the NF2 is the presence of *café au lait spots*, peripheral neurofibromas, Lisch nodules, axillary and inguinal freckling and degenerative osteoarthritis. The NF2 it note is with manifestation in the central nervous system (SNC) and high level of tumoral Genesis. The NF3 is also known as the mixed form. Inside of the complications of the neurofibromatosis it found that they are related with tumors and the one who doesn't have a relationship with the same. It present in a case of a girl of 17 years old which come to the General Hospital of Minatitlan for presenting multiple epileptic crisis secondary to intracranial neurofibromas. In base of medical research, with the published criteria for the NIH in 1988 and the revealed lesions for the TAC it concludes that the case it's above neurofibromatosis type 3 or mixed case.

Key words: neurological manifestations, epilepsy crisis, neurofibromatosis.

Existen distintos tipos de neurofibromatosis: tipo 1 (NF1) anteriormente llamada neurofibromatosis periférica o enfermedad de Von Recklinghausen; tipo 2 (NF2) o neurofibromatosis central, y neurofibromatosis tipo 3 (NF3) o mixta.^{1,2,5}

La NF1 es un trastorno autosómico-dominante hasta en 50% y por una mutación espontánea (de *novo*) en la otra mitad de los individuos y con una prevalencia de 1:2500-4000 personas, y se caracteriza por la existencia de manchas café con leche, neurofibromas periféricos, nódulos de Lisch, efélides axilares e inguinales y artrosis.^{5,8}

La NF2 es una enfermedad de carácter autosómico-dominante con incidencia en nacidos vivos de 1:25,000-30,000 y prevalencia mayor de 1:80,000. Se acompaña de manifestaciones en el sistema nervioso central, como: schwannoma vestibular bilateral, meningiomas y en raras ocasionesependimomas y astrocitomas, así como rasgos fuera del SNC como catarata subcapsular posterior y tumores medulares. Por el contrario, la NF1 es una afectación cutánea y del sistema nervioso periférico mínima. Ambos tipos sin predilección racial o étnica.^{6,9,12}

* Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Minatitlán. Minatitlán, Veracruz.

** Estudiante de medicina. Universidad Veracruzana. Campus Minatitlán. Minatitlán, Veracruz

Correspondencia: drsecchi@hotmail.com

Recibido: 28 de marzo 2011. Aceptado: junio 2011.

Este artículo debe citarse como: Secchi-Nicolás NC, Jiménez-Fuentes D. Manifestaciones neurológicas y crisis epilépticas secundarias a neurofibromatosis. Reporte de un caso. Med Int Mex 2011;27(5):479-484.

La NF3 o forma mixta es la que relaciona hallazgos de las dos variedades descritas.⁵

Las complicaciones de la neurofibromatosis se dividen en relacionadas con procesos tumorales y sin relación con éstos. Entre estas últimas están: la escoliosis, pseudoartrosis, epilepsia, estenosis de la arteria renal, pubertad precoz y glaucoma congénito.^{3,6,7}

Enseguida se reporta el caso clínico de una paciente de 17 años de edad que ingresó al Hospital General de Minatitlán, en quien se correlacionaron las complicaciones iniciales con las reportadas en la bibliografía.

Presentación del caso clínico

Paciente femenina, de 17 años de edad, que ingresó al Hospital General de Minatitlán con crisis convulsivas tratadas a su ingreso con un bolo de 10 mg de diazepam, con lo que cedieron.

Entre sus antecedentes heredo-familiares destaca que su madre falleció a los 34 años con diagnóstico de neurofibromatosis (se ignoró el tipo). La paciente es la menor de cuatro hermanos (el mayor de ellos de 22 años y dos hermanas, de 19 y 18 años, respectivamente), menciona que su hermano de 22 y su hermana de 18 años padecen la misma enfermedad que su madre. A los siete años se le realizó una biopsia de una de las lesiones cutáneas generalizadas en todo el cuerpo. El resultado de la biopsia fue compatible con neurofibromatosis (no se cuenta con ese reporte histopatológico). La paciente también acusó disminución de la visión del ojo derecho a partir de los siete años, y pérdida de la audición en el oído derecho. Toxicomanías preguntadas y negadas.

La paciente señaló que su padecimiento se inició una semana antes del comienzo de las crisis convulsivas, con cefalea en el área frontal, occipital y parietal del lado derecho. A la exploración física, la paciente se encontró con tensión arterial de 105/61 mmHg, frecuencia cardiaca de 85 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 16 respiraciones por minuto y temperatura de 36.5°C. Estaba consciente, hidratada y orientada en sus tres esferas. Llamaron la atención múltiples nódulos de consistencia firme, adheridos a planos profundos y no dolorosos, así como manchas café con leche en el tórax y las extremidades (Figura 1) que la paciente refirió tener desde niña y sin dolor. Se apreciaron nódulos como los descritos en la región malar derecha y en la comisura labial del lado izquierdo y en el cuello. En la espalda se visualizó y palpó un tumor

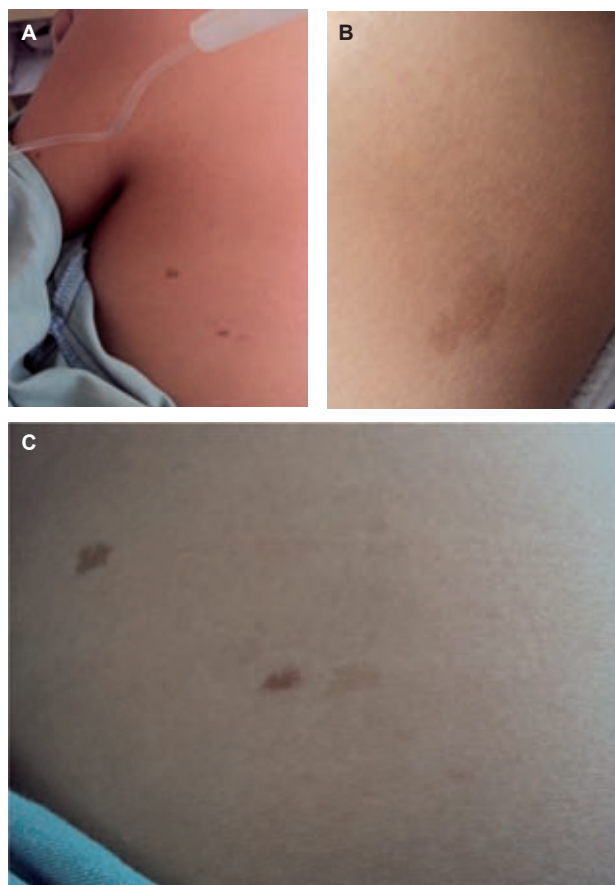


Figura 1. Manchas café con leche. A) y C) en región dorsal izquierda entre 5 y 7mm de diámetro. B) en pierna derecha, de forma irregular de 15x10mm

de las mismas características de 3 x 4 cm de diámetro (Figura 2). En la palma de la mano izquierda se apreció un tumor esferoidal de 6 x 7 cm de diámetro, firme, adherido a planos profundos e indoloro. En la cuarta falange de la mano derecha se notó otro tumor, igualmente circular y con las mismas características mencionadas, de 3 x 2 cm de diámetro que incapacita a la paciente para realizar la flexión de la articulación interfalángica proximal (Figura 3). En las piernas se apreciaban múltiples tumores de iguales características. Se palpó una masa firme, de superficie regular en la parte posterior de la pierna derecha (2.5 x 3 cm de diámetro). Se visualizó un tumor supramaleolar medial en el pie izquierdo, de 4.5 x 5 cm de diámetro; en esta lesión se apreció una cicatriz transversal que se produjo al tratar de remover el contenido de esa masa.

A la exploración neurológica, las funciones mentales superiores se encontraron conservadas; los nervios cra-



Figura 2. Nódulo paravertebral torácico de consistencia firme, adherido a planos profundos y no doloroso, de 3x4cm de diámetro



Figura 3. Neurofibromas diseminados por todo el cuerpo. A) masa esferoidal de consistencia firme, no dolorosa y adherida a planos profundos en la palma de la mano izquierda. B) neurofibroma de la cuarta falange de la mano derecha, que incapacita para la flexión de la articulación interfalángica proximal

neales: pupilas anisocóricas y redondas, pupila derecha midriática y no se observó reflejo fotomotor, la pupila izquierda tenía reflejo fotomotor. En el lado derecho del VII nervio craneal se apreció paresia con desviación de la comisura labial hacia el mismo lado (Figura 4). Se exploró el VIII nervio craneal con diapasón número 256, prueba de Rinne (-) en el oído izquierdo, y test de Weber lateralizado a la derecha. Marcha cerebelosa.

Se realizaron exámenes de laboratorio a su ingreso y en la biometría hemática se reportó: hemoglobina de 12.5, hematócrito de 36.9, leucocitos 17.86 (N 92.69%). Tipo de sangre “O” Rh +; TP 11.35s; TPT 23.15s.

La TAC reportó: zona de encefalomalacia fronto parietal derecha y tumor de densidad mixta central con efecto de masa (neurofibroma) y tumor infratentorial en el hemisferio cerebeloso derecho en relación con probable meningioma vs neurinoma de causa a determinar (Figura 5).

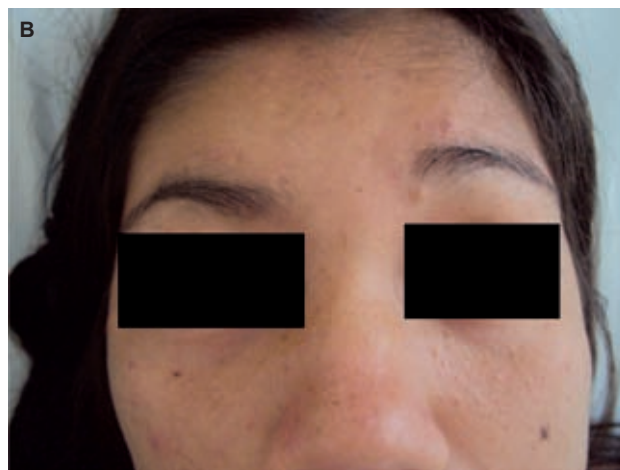


Figura 4. A) y B) Paresia del VII par craneal en hemicara derecha

DISCUSIÓN

Las neurofibromatosis son trastornos neurocutáneos hereditarios. Su rasgo distintivo son tumores benignos en las vainas nerviosas. Sus características y criterios diagnósticos se unificaron de acuerdo con *The Consensus Development Conference on Neurofibromatosis at the National Institute of Health (NIH)* de Estados Unidos publicados en 1988 (Cuadros 1 y 2).^{2,4,8,10,13,14}

El diagnóstico de NF1 suele realizarse durante la niñez (definida como el periodo comprendido hasta los 18 años de edad) con base en los hallazgos de la exploración física

y el antecedente familiar de la enfermedad, mismo que sólo se ve en 50% de los casos. En contraste, en la NF2 la edad de inicio de los hallazgos es entre 18 y 24 años de edad.^{3,6,9}

La prevalencia de los signos clínicos de la neurofibromatosis tipo 1 se ha observado de la siguiente manera en distintos estudios; las manchas café con leche son las más frecuentes (98%), con un pico en pacientes entre 10 y 19 años de edad. Le siguen las efélides axilares e inguinales (87 y 42% respectivamente). La predisposición familiar tiene una incidencia de 50-70%; los nódulos de Lisch 63%, los neurofibromas 59% y los neurofibromas plexiformes, glioma óptico y las anomalías óseas, sobre

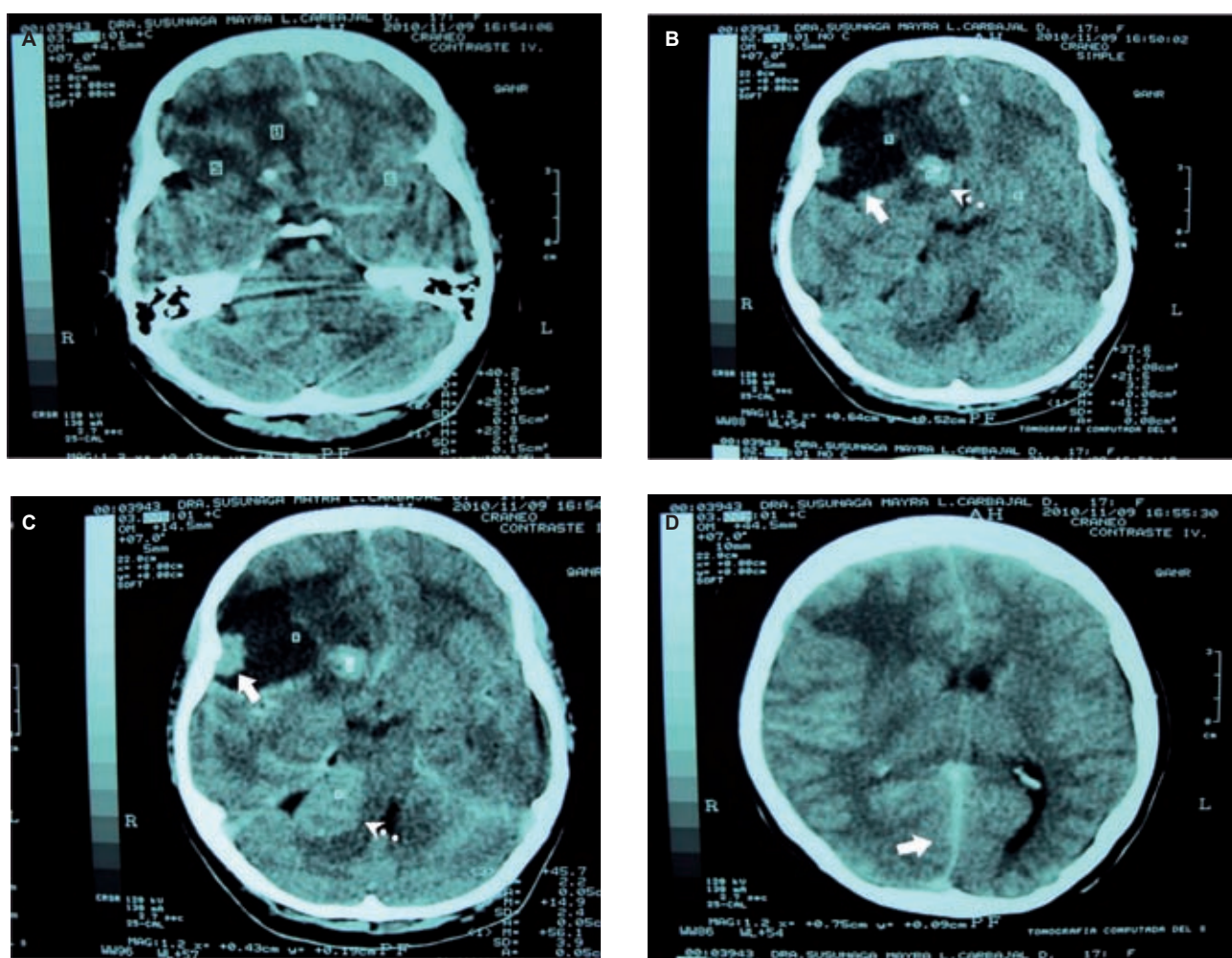


Figura 5. A) múltiples tumoraciones intracraneales con aspecto de neurofibroma B) la flecha evidencia un área de encefalomalacia frontoparietal y punta de flecha evidencia tumoración de densidad mixta central con efecto de masa (neurofibroma) C) flecha indica área radiodensa a nivel del parénquima cerebral de 16x13mm y punta de flecha presenta imagen compatible con meningioma vs neurinoma a nivel infratentorial del hemisferio cerebeloso derecho que comprime al IV ventrículo D) en la flecha se observa efecto de maza que comprime al asta anterior del sistema ventricular y desplaza a la línea media.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de NF1 según la NIH (debe cumplir por lo menos con dos de los siguientes criterios)⁴

1. Por lo menos seis manchas café con leche
2. Mayores de 5 mm de diámetro en pacientes prepúberes
3. Mayores de 15 mm de diámetro en pacientes adultos
4. Efélides en las axilas o la región inguinal
5. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo
6. Un neurofibroma plexiforme
7. Dos o más hamartomas en el iris (nódulos de Lisch)
8. Glioma óptico
9. Anormalidades óseas distintivas (displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos, con o sin pseudoartrosis)
10. Familiar de primer grado con NF1

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de la NF2 según la NIH (sólo se necesita un criterio para hacer el diagnóstico)⁴

1. Schwannomas bilaterales del VIII par craneal diagnosticados en la resonancia magnética o en la TAC (biopsia no necesaria)
2. Familiar de primer grado con NF2 y:
 - a) Schwannoma unilateral del VIII par craneal, de inicio temprano (edad menor a los 30 años)
 - b) Dos de los siguientes:
 - Meningioma
 - Glioma
 - Shwanoma
3. Menores con opacidad lenticular subcapsular posterior (catarata cortical juvenil)
4. Schwannoma del VIII par craneal unilateral diagnosticado por TAC o resonancia magnética de inicio temprano y dos de los siguientes:
 - Meningioma
 - Glioma
 - Schwannoma
5. Catarata cortical juvenil
6. Meningiomas múltiples (>2) y:
 - a) Schwannoma unilateral del VIII par craneal
 - b) Dos de los siguientes:
 - Glioma
 - Schwannoma
 - Catarata cortical juvenil

todo la escoliosis (15, 1-15 y 2.6%, respectivamente). En cuanto a la NF2, el criterio diagnóstico más frecuente es el schwannoma del acústico en 62%, suele iniciarse con: tinitus, hipoacusia y alteraciones del equilibrio y, en raras ocasiones, provoca parálisis facial. Los meningiomas aparecen en 40-50%, la mayoría son intracraneales y supratentoriales. Un meningioma puede ser la forma de presentación de una NF2, sobre todo durante la infancia.

Los astrocitomas aparecen, incluso, en 25% de los pacientes; y otros tumores, como los schwannomas de pares craneales (V-XII) son relativamente raros (menos de 10%). Por esto, cualquier paciente que los tenga deberá hacerse el cribado de la NF2. La bibliografía también marca, aunque no es un criterio diagnóstico, que hasta una tercera parte de los casos con NF2 refieren disminución de la agudeza visual uni o bilateral.^{2,6,7,9,11}

En un estudio de la Universidad de Oxford, que incluyó a 158 pacientes con NF1, se reportó que alrededor de 47% de los pacientes con NF1 tuvieron distintas complicaciones neurológicas (Cuadro 3).³

Los tumores cerebelosos y los de los hemisferios cerebrales son manifestaciones neurológicas menos frecuentes en la NF1 y, por lo regular, son de naturaleza benigna.²

En una serie de 69 pacientes con NF1 del Chang Chung University and Memorial Hospital, se encontró una incidencia de epilepsia secundaria como complicación del padecimiento en 8.7%, en contraste con un estudio realizado al noroeste de Inglaterra de 523 pacientes con NF1, en quienes la incidencia de esa complicación fue de 0.7%. El concepto actual de la enfermedad indica que, además de las lesiones periféricas, como los nódulos subcutáneos o neurofibromas, y las manchas café con leche, también pueden encontrarse lesiones en el sistema nervioso central en pacientes con

Cuadro 3. Complicaciones neurológicas en pacientes (adultos y niños) con NF1³

Complicaciones	Pacientes (n)
Cerebrales	28
• Dolor de cabeza	2
• Migraña	7
• Hidrocefalia	6
• Epilepsia	1
• Infarto lacunar	1
• Posible esclerosis múltiple	
Espinales	3
• Neurofibroma intraespinal	2
• Meningocele	
Nervios periféricos	1
• Parálisis facial	5
• Radiculopatía	2
• Polineuropatía	
Tumores	20
• Tumor de vía óptica	6
• Tumor maligno de vaina nerviosa periférico	
• Meningioma	2
• Glioma	3

NF1. En términos generales, los pacientes con NF1 tienen un riesgo de por vida de padecer epilepsia, tumores en el sistema nervioso central, malignidad de tumores de nervios periféricos y rhabdomyosarcoma. El riesgo de padecer tumores es la máxima preocupación de estos pacientes porque está comprobado que la incidencia de anomalías en estudios de imagen (TAC y RM de cerebro) es hasta de 83%.^{6,7}

CONCLUSIÓN

Con base en lo expuesto en la bibliografía, se concluye que el caso aquí reportado concuerda con los criterios diagnósticos de la NIH para neurofibromatosis tipo 1 y que también manifiesta características de la neurofibromatosis tipo 2, esto teniendo como base que se ha reportado que durante la infancia pueden diagnosticarse meningiomas de este tipo de neurofibromatosis. Esto sugiere que estamos ante un caso de neurofibromatosis tipo 3 o mixta. En el contexto de las complicaciones neurológicas que la paciente tuvo luego de diez años de su diagnóstico, concuerda con las reportadas en la bibliografía para la neurofibromatosis tipo 1.

REFERENCIAS

1. Moreno-Ulloa J. Transformación maligna de neurofibroma plexiforme mediastinal en un paciente con enfermedad de von Recklinghausen. A propósito de un caso. *Rev. Med Int Mex* 2010;26(3):401-405.
2. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SD, Viaño J, Velázquez-Fragua R, y col. Tumores de los hemisferios cerebrales en la neurofibromatosis tipo 1 durante la infancia. *Rev Neurol* 2010;50(8): 453-457.
3. Créange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S, Brugières P, et al. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain* 1999;122:473-481.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: conference statement. *Arch Neurol* 1987;45:575-578.
5. Salazar-Fuentes H, Mazzi-Gonzales de Prada E. Neurofibromatosis a propósito de un caso. *Rev Soc Bol Ped* 1994;33(3):104-107.
6. Hsieh HY, Wu T, Wang CJ, Chin SC, Chen YR. Neurological complications involving the central nervous system in neurofibromatosis type 1. *Acta Neurol Taiwan* 2007;16(2):68-73.
7. McGaughan JM, Harris DI, Donnai D, et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *J Med Genet* 1999;36(3):197-203.
8. Youssef, Georges F, Oussama A. Neurofibromatosis tipos 1 y 2 (características clínicas y manejo). *Rev Médica de Costa Rica* 2008;65:131-137.
9. Pérez-Grau M, Miró N, Prades J, Vergés J, y col. Neurofibromatosis tipo 2. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2010;61(4):306-311.
10. Waizel-Haiat S, Aponte-Romo HX, Vargas Aguayo AM, Monter Carreola GA. Neurofibromatosis tipo 1 que afecta el oído externo: reporte de un caso. *An Orl Mex* 2007;52(4):159-164.
11. Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF. Tinnitus. *N Engl J Med* 2002;347(12):904-910.
12. De Ángeles LM. Brain tumors. *Rev N Engl J Med* 2001;344(2): 114-123.
13. Committee on genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics* 1995;96(2): 368-372.
14. Griffiths PD, Blaser S, Mukonoweshuro W, Armstrong D, et al. Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: a proliferative potential? *Pediatrics* 1999;104(4):e49.